Die Serodiagnostik der Lues mittels Ausflockung durch glykocholsaures Natrium.

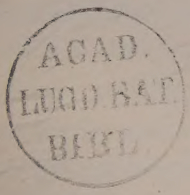
Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin,
Chirurgie und Geburtshilfe

einer hohen medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Otto Augener
aus Baruth (Mark).



Borna - Leipzig
Buchdruckerei Robert Noske
1910.

Der medizinischen Fakultät zu Leipzig vorgelegt und zum Druck genehmigt am 29. Juli 1910.

Referent: Geheimer Rat Professor Dr. Hofmann.

Mit der Einführung der Wassermannschen Reaktion in die Diagnostik der Syphilis ist dem Arzte heute ein unschätzbares, wichtiges Hilfsmittel an die Hand gegeben, um in den Fällen die Diagnose auf Lues zu stellen, in welchen ihm eine Fülle unklarer Symptome den Verdacht auf diese Krankheit aufkommen lassen. Durch das umfangreiche statistische Material und die zahllosen Nachuntersuchungen der Methode ist die Spezifität der Wassermannschen Reaktion wohl erwiesen; den wenigen Abweichungen kommt eine praktische Bedeutung nicht zu. Es hat nun nicht an Versuchen gefehlt, die in ihren Einzelheiten komplizierte und durch die zu ihrer Ausführung notwendige Exaktheit immerhin viel Zeit beanspruchende Reaktion zu vereinfachen bezüglich durch andere an Sicherheit gleichwertige Reaktionen zu ersetzen.

Bei der Erklärung der Wassermannschen Reaktion ging man von der Annahme aus, daß im Blutserum eines Luetischen spezifische Antikörper gegen die Spirochaeta pallida gebildet würden, der syphilitische Organextrakt enthalte gelöste Substanzen des Erregers. Serum und Organextrakt zusammen binden Komplement in derselben Weise wie sonst für einander spezifische Antikörper und Antigene. Durch zahllose Nachuntersuchungen wurde nun erwiesen, daß diese Theorie zur Erklärung des Wesens der Wassermannschen Reaktion nicht zu Recht bestand, während die Brauchbarkeit der Methode und deren Zuverlässigkeit nur bestätigt werden konnten.

Hatte Wassermann nur mit wäßrigen Extrakten von syphilitischen Fötuslebern gearbeitet, so konnten Marie und

Levaditi die Wirksamkeit der Reaktion auch mit Extrakten aus normalen Lebern nachweisen. Die weiteren Forschungen und Prüfungen ergaben dann, daß sich jeder Organextrakt als Antigen eignet (Landsteiner, Müller, Pötzl, Weil und Braun). Diese Untersuchungen mußten die Anschauung, daß es sich bei der Wassermannschen Reaktion um ein spezifisches Antigen als den wirksamen Bestandteil handle, erschüttern, um so mehr als es auch gelang die Wirksamkeit alkoholischer Organextrakte nachzuweisen; es mußten also die bei der Reaktion in Betracht kommenden Stoffe alkohollöslich sein, eine den echten Antigenen im allgemeinen fehlende Eigenschaft. Es sind nun von Porges und Meier Experimente unternommen worden, die in der alkoholischen Lösung enthaltenen Stoffe näher zu analysieren. Der Umstand, daß es Landsteiner gelungen war, aus Meerschweinchenherzen einen äußerst wirksamen alkoholischen Organextrakt zu gewinnen, ließ die Vermutung aufkommen, im Lecithin, einem im Herzmuskel reichlich vorhandenen Körper, den wirksamen Bestandteil zu suchen.

Porges und Meyer[1]) berichten über ihre Untersuchungen: „Die Versuchsanordnung war von vornherein gegeben: Es mußte zunächst an einem wirksamen wäßrigen Extrakte aus einer fötalen, luetischen Leber festgestellt werden, ob die wirksame bisher als „Antigen“ bezeichnete Substanz eine eiweißartige, d. h. durch Alkohol fällbare oder, entsprechend der eben bezeichneten Ansicht, eine lipoide, d. h. in Alkohol lösliche Substanz sei. Die durch Alkoholbehandlung der wirksamen Extrakte erhaltenen beiden Fraktionen, d. h. der Alkoholniederschlag und der alkoholische Rückstand, mußten in

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1908 S. 731.

bezug auf ihre Hemmung einerseits mit luetischen, andererseits mit normalen Seris geprüft und die erhaltenen Resultate quantitativ mit den mittels des Vollextraktes erzielten Resultaten verglichen werden.

Es ergab sich nun, um das Resultat unserer Versuche gleich vorweg zu nehmen, daß in der Tat eine bei der Syphilisreaktion hauptsächlich in Frage kommende Komponente in den Alkohol übergeht. Weiterhin konnten wir mit reinem Lecithin dieselbe spezifische Reaktion mit wäßrigem oder alkoholischem Extrakt erhalten und schließlich auch in einer großen Anzahl von Fällen die Komplementbindungsreaktion ersetzen durch die Lecithinausflockung.

In demselben Artikel heißt es dann noch: „Unsere vergleichenden Untersuchungen haben in der Tat festgestellt, daß das Lecithin imstande ist, den alkoholischen Extrakt zu ersetzen, indem wir nämlich fast in allen Fällen mit beiden „Antigenen" die gleiche spezifische Komplementbindungsreaktion nur mit luetischen, nicht dagegen mit normalen Seris erhielten."

Etwa gleichzeitig und unabhängig von ihnen haben Hans Sachs und Pietro Rondoni bei ihren Versuchen in der alkohollöslichen Substanz die wirksamen Bestandteile bei der Komplementbindungsmethode gefunden.

„Es[1]) sind ja bereits von den verschiedensten Seiten eine Reihe von Stoffen angegeben worden, welche bis zu einem gewissen Grade den Organextrakt bei der Syphilisreaktion ersetzen können. Zuerst wurde von Wassermann, Meier und Porges das Lecithin erwähnt, später wurden von Levaditi und Yamanouchi den gallensauren Salzen, von Fleisch-

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 1 Heft 1 S. 135.

mann dem Cholestearin und Vaselin, von Sachs und Altmann den Seifen, insbesondere dem oleinsauren Natron, derartige Funktionen zugeschrieben. Für die Praxis hat man jedoch bisher von der Verwendung dieser Stoffe Abstand genommen, und mit Recht. Denn aus den allgemeinen Erfahrungen hat sich ergeben, daß die Unterschiede im Verhalten des Serums von Syphilitikern bei Benutzung dieser Chemikalien durchaus nicht so ausgesprochen sind wie beim Gebrauch der natürlichen Organextrakte. Einmal sind die Hemmungen der Hämolyse oft nur mit zeitlichen Beobachtung wahrzunehmen, indem nachträglich auch bei positiver Reaktion noch eine mehr oder weniger starke Lösung eintritt. Dann aber hängt die Brauchbarkeit meist von der Benutzung eng limitierter Dosen der Stoffe ab, die je nach den Umständen der einzelnen Versuche in gewissen Grenzen variieren können. Die besten Resultate sahen wir selbst bei Verwendung des von dem einen von uns in Gemeinschaft mit Altmann angegebenen oleinsauren Natrons eintreten. Über Cholestearin und Vaselin fehlen uns allerdings eigene Erfahrungen. Daß den Seifen eine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Wassermannschen Reaktion zukommt, dafür würden auch die von Beneke auf Grund histologischer Untersuchungen festgestellten Befunde sprechen, nach denen gerade den Lebern syphilitischer Neugeborner ein besonders hoher Seifengehalt zuzusprechen ist.

Sachs und Rondoni verwandten zu ihren Versuchen ein künstliches Gemisch von oleinsaurem Natrium, Lecithin, Oleinsäure, destilliertem Wasser und Alkohol.[1]) „Sie nahmen bei der Verwendung der künstlichen Gemische niemals mit

[1]) Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 1 Heft 1 S. 147.

dem Blutserum von Nichtsyphilitikern eine positive Reaktion wahr. Dagegen reagierten die künstlichen Gemische bisher mit allen Seris, die bei Verwendung von natürlichem Organextrakt als positiv erkannt waren, gleichfalls positiv. Nur war bei manchen dieser Sera ein quantitativer Unterschied in der Stärke der Reaktion zugunsten der natürlichen Extrakte vorhanden."

Durch diese Untersuchungen hatte es sich also gezeigt, daß man unabhängig von Organextrakten künstlich hergestellte chemische Lösungen zur Reaktion verwenden konnte, als deren wirksamen Bestandteil man eine lipoidartige Substanz anzusehen hatte.

Wie schon erwähnt, hatten Porges und Meier die Organextrakte bei der Komplementbindungsreaktion durch reines Lecithin zu ersetzen vermocht, hatten aber auch gleichzeitig eine Präzipitinreaktion angestellt.

Über diese Ausflockungsreaktion mittels Lezithins geben Porges und Meier folgendes an[1]): „Da die Komplementbindungsreaktion mit physikalisch-chemischen Zustandsänderungen der reagierenden Kolloide in Zusammenhang steht, wie aus den Erörterungen von Zangger sowie neueren Untersuchungen (Landsteiner und Stankovic, Wassermann und Citron sowie Seligmann) hervorgeht, so ergab sich für uns hieraus die Anregung, die direkte Einwirkung luetischer Sera auf den physikalisch-chemischen Zustand der Lecithinsuspension zu untersuchen. War ja auch schon von Fornet und L. Michaelis der Versuch gemacht worden, die Komplementbindungsreaktion mittels fötaler Leberextrakte durch direkte Präzipitation zu ersetzen!

---

[1]) Berliner klin. Wochenschr. 1908 S. 732, 733.

In der Tat hat sich auch ergeben, daß mittels Lecithins eine Ausflockungsreaktion zu erzielen ist, welche, soweit das bisher von uns untersuchte Material diesen Schluß zuläßt, als klinisch spezifisch anzusehen ist, d. h. nur mit luetischen Seris, nicht dagegen mit normalen Seris erfolgt."

Weiter heißt es dann an derselben Stelle: „Schließlich haben wir auf Grund der Mitteilung von Levaditi aus der jüngsten Zeit auch gallensaure Alkalien bezüglich ihrer Reaktionsfähigkeit untersucht. Das von uns verwandte Kahlbaumsche Präparat glykocholsauren Natriums gab mit luetischen Seris eine Präzipitierungserscheinung, mit normalen Seris dagegen nicht".

Über die Zahl ihrer damit angestellten Versuche haben sie nichts angegeben, doch regten sie auf Grund der günstigen damit gemachten Erfahrungen zu einer Nachprüfung der Methode an.

Als nächste veröffentlichten dann Fritz und Kren ihre Ergebnisse über die sowohl mit Lecithin als auch mit Natrium glykocholicum angestellten Ausflockungsreaktionen. Sie untersuchten 85 Fälle, unter denen sich 51 manifeste Luetiker fanden, mit Lecithin- und 26 mit Natrium glykocholicum-Ausflockung. Die Lecithinprobe ergab für diese 51 Fälle 32 mal positiven und 19 mal negativen Ausfall, somit 63 % an Richtigkeit.[1]) „Zur Untersuchung mit glykocholsaurem Natrium kamen 26 manifest luetische Fälle und 1 Fall im Stadium der Latenz. Von diesen 26 Fällen reagierten 17 mit Ausflockung und 9 ließen das Serum-Glykocholnatriumgemisch klar. Die latente Lues ergab keine Ausflockung, somit resultierten insgesamt 65 % an Richtigkeit gegenüber 63 % bei Lecithinanwendung".

---

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1908 S. 387.

Unter den von ihnen angestellten Kontrollen ist der hohe Prozentsatz an mit glykocholsaurem Natrium positiv reagierenden Tuberkulosefällen, welche sie in 18 % nachweisen konnten, auffallend; sie kommen daher zu dem Schluß[1]: „Da nun tuberkulöse und luetische Individuen beinahe in gleicher Prozentzahl die Reaktion geben, so erleidet die Hoffnung — soweit wir nach der relativ geringen Anzahl von Untersuchungen mitteilen können —, eine für die praktisch-diagnostischen Bedürfnisse verläßliche Methode gewonnen zu haben, eine schwere Erschütterung".

Einen ganz anderen Standpunkt nehmen Elias, Neubauer, Porges und Salomon dieser Methode gegenüber ein, welche eine besonders exakte Technik anwandten und auch geeignetes Kontrollmaterial zur Prüfung heranzogen. Sie führen die ungünstigen Erfolge der früheren Versuche darauf zurück, daß leichtzersetzliche Lösungen angewandt wurden und das Kontrollmaterial, meist vorgeschrittene Phthisen und Tumoren, deren Sera auch nicht selten Komplementbindungsreaktionen geben, ungeeignet war. Zu ihren Versuchen wandten sie ausschließlich Natrium glykocholicum von Merck an. Die Technik war folgende:[2] „Frischbereitete einprozentige Lösung von Natrium glykocholicum (Merck) in destilliertem Wasser wird mit vollständig klar zentrifugiertem, $^1/_2$ Stunde bei 56° inaktiviertem Serum zu gleichen Teilen gemischt. Wir haben bei Anwendung von schmalen Präzipitationsröhrchen von ca. 6—7 mm im Durchmesser mit je 0,2 ccm beider Reagenzien unser Auskommen gefunden. Die Probe muß, vor gröberen Erschütterungen geschützt, 16—20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach dieser Zeit

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1908 S. 387.

[2]) Wiener klin. Wochenschr. 1908 S. 833.

haben sich bei positiven Seris deutliche Flocken gebildet, die sich meistens an der Oberfläche der Flüssigkeit zusammenballen. Trübungen oder Spuren von Flockungen sind als negativ anzusehen.

Die Untersuchungen hatten folgendes Ergebnis:[1])

	Wassermannsche Reaktion	Fällungsreaktion
Lues manifest, vorbehandelt	+ 5	+ 4
	— 8	— 11
„ „ unbehandelt	+ 7	+ 11
	— 2	— 0
„ latent, früh	+ 2	+ 0
	— 4	— 6
„ „ spät	+ 8	+ 7
	— 7	— 8
„ fragliche Fälle	+ 7	+ 4
	— 11	— 12
Tabo-Paralyse	+ 6	+ 4
	— 3	— 6
Schwere Tuberkulose	+ 5	+ 3
	— 28	— 24
Neoplasmen	+ 2	+ 1
	— 9	— 13
Diabetes	+ 1	+ 2
	— 6	— 7
Andere Kontrollfälle fiebernd	+ 2	+ 1
	— 5	— 6
Fieberfrei	+ 4	+ 1
	— 12	— 19
Zahl der untersuchten Sera	144	150

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1908 S. 832.

Aus unseren Untersuchungen ergibt sich, daß die Fälle, welche vor allem eine Diagnose erfordern, Luesfälle ohne energische antisyphilitische Behandlung in allen untersuchten Fällen mit glykocholsaurem Natrium positive (+) Reaktionen gegeben haben. Manifeste Luesfälle, die durch eine längere Zeit Kuren durchgemacht haben, bei denen die Diagnose also schon früher festgestellt worden war, sind in der Minderzahl unserer Fälle positiv. Von latenten Fällen war der dritte Teil positiv, wobei spätlatente sich in größerer Anzahl als positiv erwiesen, was, soweit man überhaupt aus unserem kleinen Material schließen kann, für eine Verwendbarkeit für die interne Klinik spricht."

Die von Bauer und Meier ausgeführten Nachprüfungen hatten das von ihnen in folgenden Worten angegebene Resultat:[1])

„Bei florider Lues findet man Übereinstimmung beider Reaktionen in ca. 85 % der Fälle. Frheblich geringer ist dieser Prozentsatz in den Fällen, wo die Infektion schon lange zurückliegt. Die Reaktion ist auch positiv in Fällen, wo Syphilis mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen ist, und zwar, wie von Elias, Neubauer, Porges, Salomon selbt angegeben wird, besonders bei kachektischen Patienten in ca. 11 % der Fälle. Es ist ferner oft schwierig, die Resultate richtig abzulesen und zu verwerten. Selbst wenn mann nur komplette Ausflockungen als positive Reaktion gelten lassen wollte, stößt die Feststellung der Resultate deshalb auf Schwierigkeiten, weil es häufig nicht leicht ist, komplette Ausflockung von inkompletter zu unterscheiden.

Die Ausflockungsmethoden können zwar ein hohes wissenschaftliches Interesse beanspruchen, sind aber einstweilen

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1908 S. 1770.

nicht imstande, die Komplementbindungsmethode zu ersetzen."

Ruß hatte bei seinen Versuchen, die er mit der Wassermannschen Reaktion kontrollierte, ein immerhin nicht ungünstiges Ergebnis.

Eine weitere Veröffentlichung über Nachprüfung der Ausflockungsmethode mittels glykocholsauren Natriums erschien in der Wiener klin. Wochenschr. 1909 Nr. 28 von Schwarzwald.

Schwarzwald untersuchte im ganzen 302 Fälle, von denen 133 als nichtluetische zur Kontrolle dienten. Von diesen nichtluetischen Fällen fielen nur 3 positiv aus bei einem Kontrollmaterial, welches sich aus den verschiedensten Tumoren, Tuberkulose, Diabetes, Scharlach und anderen fieberhaften und nichtgeschlechtlichen Krankheiten zusammensetzte. Was die luetischen Fälle anbelangt, so trat im Primärstadium in 75 % (3 Fälle), im Sekundärstadium mit Symptomen in 63,16 %, in der Frühlatenz in 50 % (4 Fälle), mit rezidivierendem Exanthem in 61,54 %, im Tertiärstadium mit Erscheinungen in 66,66 % (6 Fälle), im Tertiärstadium ohne Erscheinungen in 1 Fall positive Reaktion ein. Wenig befriedigend waren die Resultate bei Tabes, von der unter 11 nur 5 Fälle positiv reagierten. Bei der progressiven Paralyse reagierten unter 43 Fällen sogar nur 14 positiv; kongenitale Lues ergab wieder befriedigende Resultate (83,33 %). Trotz dieser nicht gerade allzu günstigen Ergebnisse kommt Schwarzwald zu dem Schluß:[1]) „daß diese Reaktion eine größere Beachtung und Würdigung verdient, als ihr bisher zuteil geworden; denn die Tatsache, daß sie ausschließlich

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1909 S. 996.

bei Patienten mit erwiesenen luetischen Manifestationen positiv auszufallen scheint und daß sie sich ihnen in einer immerhin ansehnlichen Anzahl von Proben bewährte, verleiht ihr unstreitig den Rang eines schätzenswerten Kriteriums einer luetischen Infektion. Sie können darum der Heranziehung dieser Reaktion zur raschen Orientierung in allen suspekten Fällen unbedenklich das Wort reden. Dem positiven Ausfall kommt nach ihren bisherigen Erfahrungen große Beweiskraft zu, und da der negative Ausfall der Reaktion in Fällen von sicherer Lues bei Anwendung der Ausflockungsmethode nach Porges häufiger ist als bei der Ausführung der Wassermannschen Komplementablenkungsmethode, machen sie den Vorschlag, im Einzelfalle vorerst die Porgesreaktion des Serums zu prüfen und erst wenn diese ein negatives Resultat ergeben sollte, allenfalls an die komplizierte Wassermannsche Reaktion als an das feinere Reagens zu appellieren.

Auch Le Lourd und Ph. Paignez sprechen sich nach ihren Untersuchungen im allgemeinen günstig über die Methode aus.

In der Deutschen med. Wochenschr. 1910 Heft 4 veröffentlichten Rosenfeld und Tannhauser über ihre Versuche, welche zu einem überraschend guten Resultat geführt hatten. Ich lasse hier die statistische Übersicht der untersuchten luetischen Fälle folgen:

	Untersucht	Positiv	Negativ	+ Proz.	— Proz.
I. Primäre Lues	3	3	—	100	—
II. Sekundäre Lues					
a) manifeste	8	7	1	85,7	14,30
b) frühlatente	13	8	5	61,5	38,5
c) spätlatente	15	9	6	60	40

	Untersucht	Positiv	Negativ	+ Proz.	— Proz.
d) direkt nach Beendigung der Kur	10	4	6	40	60
III. Tertiäre Lues	12	10	2	83,3	16,7
e) mit gummösen Erscheinungen	5	4	1	80	20
f) mit inneren Erscheinungen	7	6	1	83,4	16,6
Luesverdächtige	13	3	10	23	77

Von den 31 Kontrollfällen (Phthisen, Arteriosklerosen, Gonorrhöen usw.) war nur einer positiv; Sektion ergab keine Zeichen von Lues. Die Verfasser glauben deshalb auch die Methode zur Nachprüfung und Anwendung in zweifelhaften Fällen empfehlen zu können.

Diese letzte Veröffentlichung veranlaßte mich, an einem Material, wie es sich im Städtischen Krankenhaus in Brandenburg a. H. fand, die Zuverlässigkeit und den klinischen Wert der Methode nachzuprüfen. Die Umständlichkeit der Wassermannschen Reaktion verbot bei der beschränkten Zahl von ärztlichen Hilfskräften und der bei dem mannigfaltigen Material immerhin größeren Arbeitslast schon von selbst ihre öftere Anwendung. Um so willkommener mußte eine Methode sein, die ohne großen Aufwand von Zeit in auf Lues verdächtigen Fällen eine Orientierung gibt, so daß sie auch unbedenklich vom praktischen Arzt in der Sprechstunde angewandt werden kann. Aus den vorstehenden Literaturangaben geht hervor, daß die Methode einen gewissen Grad von Zuverlässigkeit beanspruchen kann.

Was die Technik anbetrifft, so habe ich mich an die von Rosenfeld näher ausgeführten Vorschriften gehalten,

die im wesentlichen mit denen von Elias, Neubauer, Porges, Salomon und Schwarzwald übereinstimmen; ich lasse sie im nachstehenden folgen:

„Zur Reaktion sind nötig[1]):

1. Inaktiviertes Serum des Patienten, das möglichst frisch untersucht werden muß.

2. Die Menge des Serums soll nicht zu klein bemessen sein. Man kommt zwar schon mit 0,2—0,3 ccm aus, aber es empfiehlt sich, in jedem Fall eine Kontrollreaktion anzustellen, um sich vor Täuschungen zu schützen.

3. Das Serum soll inaktiv untersucht werden.

4. Das Serum soll sofort nach seiner Inaktivierung untersucht werden. Läßt man es länger als 4 Stunden nach der Inaktivierung ununtersucht stehen, so kann der positive Ausfall negativ werden.

5. Das glykocholsaure Natron (Merck) — 1 %ige Lösung — muß zur Anwendung der Reaktion unmittelbar vorher bereitet werden. Die Menge dieser Lösung muß genau ebenso groß sein wie die Menge des zu untersuchenden Serums. Denn man kann fast mit jedem Normalserum einen positiven Ausfall erzwingen, wenn man Serum und Reagens im Verhältnis 1 : 3 mischt; auch 1 : 2 ergibt noch häufig genug ein positives Resultat, wo jeder Verdacht von Lues fehlt und 1 : 1 negativ ist.

Auch die Verwendung des glykocholsauren Natrons ist an gewisse Vorsichtsmaßregeln geknüpft. Das Präparat soll möglichst kühl und luftabgeschlossen aufbewahrt werden, da es sich sonst zu leicht zersetzt. Diese Zersetzung macht sich durch den Geruch nach faulendem Eiweiß bemerkbar, während unzersetzte Präparate kaum riechen.

---

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1910 Heft 4 S. 164.

6. Es ist selbstverständlich, daß alle Gläser, mit denen gearbeitet wird, absolut steril sein müssen, um allen Fehlerquellen aus dem Wege zu gehen.

Die Vorschriften der Wiener Autoren lauten kurz: Frischbereitete 1% Lösung von Natriumglykocholium (Merck) in destilliertem Wasser mit vollständig klarem, $^1/_2$ Stunde bei 56° inaktiviertem Serum zu gleichen Teilen gemischt. Die Probe muß vor größeren Erschütterungen geschützt 16—20 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach dieser Zeit haben sich im positiven Serum deutliche Flocken gebildet. Die Ausflockung kann schon nach acht Stunden deutlich sichtbar sein, sie kann aber auch erst nach 24 Stunden eintreten und ist dann nicht als positive Reaktion anzusehen, da sie dann im Zusammenhang mit der Änderung der Alkalität des Serums steht. Ab und zu kommt es zu einer starken Ausfällung in der Kuppe des Reagenzglases, ab und zu auch zu einem Oberflächenhäutchen."

Hierzu möchte ich bemerken, daß mir im Gegensatz zu Rosenfeld aufgefallen ist, daß teilweise aktive Sera nicht positiv reagierten, während die inaktivierten eine positive Reaktion zeigten; fielen beide Reaktionen positiv aus, so zeigte sich im inaktivierten Serum meistens eine stärkere Reaktion. Auch ich habe die Sera möglichst frisch untersucht, um stärkere Trübungen zu vermeiden, durch welche die Deutlichkeit der Reaktion beeinträchtigt werden konnte. Als positiv habe ich nur die Fälle bezeichnet, in denen eine mit bloßem Auge sichtbare Flockenbildung, ein Oberflächenhäutchen oder Bodensatz des Präzipitationsröhrchens entstanden; stäubchenförmige Flockung sowie Trübung der zuerst klaren Mischung habe ich stets als negativ bezeichnet. Die Reaktion trat in den meisten Fällen schon nach 12—14 Stunden ein, eine nach

15 bis höchstens 20 Stunden auftretende Flockenbildung war nur selten und nur dann als positiv zu bezeichnen, wenn sie einwandsfrei sichtbar war. Zuweilen trat nach 24 Stunden noch Ausflockung ein, selbstverständlich ohne als positive Reaktion angesehen zu werden. Ebenso blieb häufig Flockenbildung nicht aus, wenn man das Verhältnis von Serum zu glykocholsaurer Natriumlösung wie 1 : 2 nahm. Je mehr Serum zur Verfügung steht, um so deutlichere Reaktionen kann man erzielen, doch bin ich gewöhnlich mit 0,4—0,6 ccm Serum ausgekommen.

Bei der Blutentnahme bediente ich mich einer Rekordspritze, die in die gestaute Vena mediana eingestochen wurde. Es sind eine Reihe von anderen Arten der Blutentnahme angegeben worden, meines Erachtens ist aber die einfache Punktion der Vene bei einiger Übung die zuverlässigste Methode. Bei kleinen Kindern und fettreichen Individuen, hauptsächlich Frauen, ist die Stauung der Vene manchmal nicht möglich, ich mußte daher das Blut tropfenweise aus der Fingerbeere oder noch besser aus dem Ohrläppchen gewinnen; 20 Tropfen genügten meist zu einer Reaktion.

Die Gewinnung des Serums geht am besten vor sich, wenn man das Blut in sterilen Fläschchen schräg erstarren läßt, das Fläschchen dann aufstellt, wodurch sich das Serum am Boden absetzt und dann in ein steriles Schälchen abgießt. Schneller kommt man durch Zentrifugieren zum Ziele, man saugt dann das obenstehende Serum mit einer Pipette vorsichtig ab.

Bei den Kontrollen habe ich es vermieden, möglichst schwere und kachektische Fälle heranzuziehen. Bei einem schweren Phthisiker oder infolge Tumors oder sonstiger Krankheit schwer Kachektischem durch die Reaktion eine eventuelle

Lues noch nachzuweisen, ist doch wohl ohne jede praktische Bedeutung. Dagegen ist es wertvoll, bei unklaren Erscheinungen Verdacht auf Lues durch die Reaktion bestätigt zu sehen, um sich rechtzeitig zu einer energischen spezifischen Therapie entschließen zu können. Es kamen daher zur Kontrolle nur leichtere Erkrankungen und Verletzungen, bei denen Lues mit ziemlicher Sicherheit auszuschließen war. Die Zahl der Kontrollen habe ich deshalb so eingeschränkt, weil es genügend Fälle von Luesverdacht gab, die nach Möglichkeit durch die Wassermannsche Reaktion kontrolliert wurden. Die Wassermannschen Reaktionen sind in Berlin im Institut für Haut- und Geschlechtskrankheiten mit demselben von mir benutzten Serum angestellt worden.

Bevor ich zur Besprechung der einzelnen Fälle übergehe, möchte ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen vorweg nehmen. Es kamen im ganzen 62 Fälle zur Untersuchung, von denen bei 16 Lues klinisch mit Sicherheit nachgewiesen war, 24 waren verdächtig, 22 dienten als Kontrolle.

Von den 16 klinisch diagnostizierten Luesfällen (einschließlich Paralyse und Tabes) reagierten 15 positiv, von den Verdächtigen 8, von den Kontrollen 1.

Eine tabellarische Übersicht der von mir untersuchten Fälle mit den dazugehörigen klinischen Diagnosen lasse ich hier folgen:

		Ausflockung	Wassermann-sche Reaktion	Klinische Diagnose
1	Blut	—	—	Lues (latent seit 1907)
2	„	+	+	Lues II
3	„	+	+	„ „
4	„	+	+	Lues (latent seit 1907)
5	„	—	—	Tabes dorsalis
6	„	+	0	Lues II
7	„	+	+	Progressive Paralyse
	Cerebrospinalflüssigkeit	+	+	„ „
8	Blut	—	—	Klimakt. Beschwerden
9	Cerebrospinalflüssigkeit	—	0	Kompl. Fraktur
10	„	—	0	Sarkoma Femoris
11	Blut	—	—	Pustulöses Ekzem
12	„	—	—	Multiple Sklerose
13	„	—	—	Urämie
	Cerebrospinalflüssigkeit	—	—	„
14	Blut	+	0	Lues nach 3 Wochen Schmierkur cf. 2
15	„	+	+	Aphasie
16	Cerebspfl.	—	0	Schädelbruch
17	Blut	—	—	Tuberkulosis sterni
18	Cerebspfl.	—	0	Pyosalpinx
19	Blut	—	0	Ulcus molle
20	„	+	0	Balanitis
21	„	+	0	Scharlach
22	„	—	0	Hyster. Facialislähmung
23	„	—	0	Phthisis pulmonum
24	„	+	0	Condylomata lata (Spirochäten)
25	Cerebspfl.	—	0	Hernia inguinalis
26	Blut	—	—	cf. 6 nach 5 Wochen Schmierkur
27	„	+	+	Lues latent seit 1909

		Ausflockung	Wassermann-sche Reaktion	Klinische Diagnose
28	Blut	+	0	Oculomotoriuslähmung
29	„	+	+	Lues II
30	„	+	+	Lues hereditaria
31	„	—	—	Leukoderma
32	„	—	—	Hemiplegie
33	„	—	0	Scharlach
34	„	—	—	Tuberkul. Fußgeschwüre
35	„	+	0	Condylomata lata (Spirochäten)
36	„	+	?+—.	Ulcus molle?, Lues latent seit 1892?
37	„	—	—	Ulcus molle
38	„	—	—	Iritis luetica?, Lues latent seit 1902?
39	„	—	—	Ulcus molle
40	„	+	0	Lues II (Spirochäten)
41	„	+	+	Progressive Paralyse
42	„	+	0	Lues II (Spirochäten)
43	„	—	—	Ulcus molle
44	„	+	+	Lues II
45	„	+	+	Lues latent seit 1900
46	„	—	—	Dementia senilis
47	„	+	0	Lues II (Spirochäten)
48	„	—	0	Lues latent seit 1909 nach Schmierkur
49	„	—	—	Myelitis, Lues?
50	„	—	0	Scharlach
51	„	—	0	Scharlach
52	„	—	—	Anämie, Tuberkulose?
53	„	—	—	Ulcus molle
54	„	+	+	Lues II
55	„	—	—	Peritonitis tuberkulosa
56	„	—	—	Tumor cerebri
	Cerebspfl.	—	—	Tumor cerebri

		Ausflockung	Wassermannsche Reaktion	Klinische Diognose
57	Blut	—	—	Lues latent?
58	„	—	—	Pleuritis sicca
59	„	—	—	Lues latent seit 1902
60	„	+	0	Sepsis,
	Cerebspfl.	—	0	Gummata cerebri?
61	Blut	—	—	Ischias, Leukoderma
62	„	—	—	Kachexie (maligner Tumor)

Eine nähere Beschreibung der erwähnenswerten Fälle schließe ich hier an.

Fall 1 hatte vor 3 Jahren eine Lues acquiriert, war 8 Wochen energisch behandelt worden und kam wegen einer Pleuritis in Krankenhausbehandlung. Nach einiger Zeit entwickelte sich ein pustulöses Ekzem, weshalb eine Blutuntersuchung vorgenommen wurde.

Bei den beiden nächsten Fällen handelte es sich um frische Erkrankungen.

Fall 4 betrifft einen Mann von 70 Jahren, der wegen Emphysem und Bronchitis in Behandlung kam, luetische Infektion vor 3 Jahren, keine klinischen Erscheinungen.

Bei der Tabes mit allen klassischen Symptomen (Fall 5) war eine Infektion vor etwa 20 Jahren zugegeben.

Fall 6 bot nichts Besonderes, er wurde nach 5 wöchentlicher Schmierkur noch einmal untersucht; die anfänglich positive Reaktion hatte sich dann in eine negative umgewandelt.

Fall 7 zeigte eine besonders deutliche Ausflockung, wie ich sie in gleicher Stärke nur bei frischen Infektionen beobachtet habe. Es handelte sich um eine Paralyse mit Re-

missionen. Patient war im Jahr vorher schon in Behandlung gewesen, hatte dann wieder gearbeitet und war auch jetzt wieder als arbeitsfähig entlassen worden.

Fall 8 betrifft eine Frau mit vorzeitigen klimakterischen Beschwerden, die teilweise einen psychotischen Charakter annahmen.

Fall 12 hatte früher Lues gehabt; die Diagnose multiple Sklerose war wohl nicht ganz einwandfrei, da die einzelnen Symptome nicht deutlich waren, manche ganz fehlten. Die stattgefundene Sektion zeigte keine luetischen Veränderungen.

Fall 15 bietet wieder etwas Besonderes. Patient kam mit einer Sprachlähmung, die vor 4 Tagen plötzlich aufgetreten war, ins Krankenhaus. Es bestand noch eine linksseitige Facialisparese. Anamnestisch waren für Lues keine Anhaltspunkte. Da Ausflockungs- sowie Wassermannsche Reaktion positiv ausfielen, wurde eine Schmierkur eingeleitet und Patient nach 6 Wochen geheilt entlassen.

Fall 20. Patient suchte wegen einer starken Balanitis das Krankenhaus auf; das Präputium zeigte sich intensiv geschwollen, es wurde ein Ulcus darunter vermutet und infolgedessen Blutuntersuchung mittels Ausflockung vorgenommen, die positiv ausfiel. Das zur Kontrolle eingesandte Blut reichte leider zur Wassermannschen Reaktion nicht aus. Der Verlauf des Leidens zeigte, daß es sich um eine harmlose Balanitis handelte; auch anamnestisch war Lues nicht festzustellen.

Fall 21 betrifft ein Mädchen mit Scharlach im Stadium des verblassenden Exanthems, bei dem Lues wohl sicher auszuschließen war, trotzdem fiel die Reaktion positiv aus.

Fall 28. Patient wurde nach 3wöchiger Schmierkur untersucht; anamnestisch keine, wohl aber klinisch sichere Lues.

Bei Fall 29 handelte es sich um ein Mädchen mit einem hartnäckigen Ekzem an der Vulva, dessen luetische Natur nicht ohne weiteres zu erkennen war. Die infolge des Ausfalls der Blutuntersuchung vorgenommene Schmierkur führte zu vollständiger Heilung.

Fall 30 zeigte eine typische Lues hereditaria mit Sattelnase, Ozaena usw. Reaktion stark positiv.

Fall 31 erregte Verdacht auf latente Lues wegen Leukoderma am Hals; es bestanden neurasthenische Beschwerden.

Fall 36 ist dadurch interessant, daß die Wassermannsche Reaktion drei verschiedene Resultate hatte. Es handelte sich um einen Patienten, der wegen Ulcus molle in Behandlung kam. Er hatte schon beim Militär 1892 einen Schanker gehabt und hatte damals 8 Tage geschmiert. Klinisch war jetzt nur ein Ulcus molle mit schmerzhaften Bubonen nachweisbar. Die Ausflockungsreaktion fiel positiv aus, Wassermannsche Reaktion im 1. Versuch fraglich, im 2. Versuch stark positiv, angeblich wurde dabei kein genügend ausprobierter Organextrakt angewandt. Das Blut wurde nochmals eingeschickt, und jetzt fiel die Reaktion negativ aus.

Bei Fall 38 war eine luetische Iritis diagnostiziert worden, luetische Infektion vor 8 Jahren war vom Patienten zugegeben, Blutuntersuchung gab in beiden Versuchen negatives Resultat.

Fall 41 bot zunächst für die Diagnose einige Schwierigkeiten. Einmal stand Patient stark unter alkoholischen Einflüssen bei der Einlieferung ins Krankenhaus, und dann war es auch unmöglich, bei dem Geisteszustand des Patienten eine Anamnese aufzunehmen. An körperlichen Symptomen war nur ein fragliches Erloschensein bezüglich äußerst schwere Auslösung der Patellarreflexe auffällig, von den psychischen Erscheinungen traten die lebhaften Größenideen in den Vorder-

grund. Die Blutuntersuchung gab Aufschluß über die Art des Leidens.

Fall 42 war ein Mädchen mit kleinem Ulcus am Labium minus, dessen luetische Natur durch Ausflockung diagnostiziert und durch Spirochätennachweis bestätigt wurde.

Bei Fall 45 handelte es sich um einen Konditor, der wegen ischiadischer Beschwerden das Krankenhaus aufsuchte. Lues vor 10 Jahren war zugegeben, außer vorübergehendem Zuckergehalt und Druckschmerz auf der Austrittsstelle des Ischiadicus bestanden keine klinischen Erscheinungen. Unter Massage und Heißluftbehandlung trat nach wenigen Tagen Besserung der Beschwerden ein. Wassermannsche sowie Ausflockungsreaktion waren positiv, obgleich Patient in den 10 Jahren wiederholt antiluetische Kuren durchgemacht hatte.

Fall 47 bot dadurch Interesse, daß Patient als 76jähriger mit einem frischen Ulcus und Exanthem als Nebenbefund in Behandlung kam.

Fall 48 wurde unmittelbar nach einer 6wöchigen Schmierkur untersucht, wodurch das negative Resultat zu erklären ist.

Bei Fall 49 war die luetische Natur des Leidens nicht mit Sicherheit festzustellen. Patient befand sich im Herbst 1908 im Krankenhaus in Behandlung. Er hatte damals ein Taubwerden der Zehen des rechten Fußes bemerkt und daran anschließend eine Schwäche im ganzen Bein; es traten dann vorübergehende Lähmung beider Beine, Zuckungen, Parästhesien in den Armen und Blasenlähmung ein, Symptome, die unter Kalomelinjektionen und Mergalbehandlung wieder ganz zurückgingen. Zurzeit fühlt Patient sich vollkommen gesund und zeigt keine Störung irgendwelcher Art. Luesverdacht bestand wegen einer dem oben beschriebenen Krankheitsbild

vorangehenden Oculomotoriuslähmung. Blutuntersuchung fiel jetzt negativ aus.

Fall 54 bot typische Erscheinungen; der Fall ist auch nur wegen des Alters des Patienten (68 Jahre) erwähnenswert.

Fall 56 erweckte Verdacht auf Lues cerebri bezüglich Gumma. Patient litt an intensiven Kopfschmerzen. Es war Stauungspapille nachweisbar, die Cerebrospinalflüssigkeit stand unter wesentlich erhöhtem Druck. Die Blutuntersuchungen fielen negativ aus.

Bei Fall 57 handelte es sich um eine Wöchnerin, deren Kind 2 Tage nach der Geburt an luesverdächtigen Erscheinungen starb.

Fall 59 hatte vor 8 Jahren Lues acquiriert, war einmal 6 Wochen mit Schmierkur behandelt worden und kam jetzt wegen einer impetigoartigen Hauterkrankung, deren Natur zweifelhaft war. Die Blutuntersuchungen bestätigten den Verdacht auf Lues nicht.

Fall 60 war, wie die Sektion ergab, eine schwere Sepsis. Im Gehirn fanden sich ebenso wie in der Milz zahlreiche Infarkte und Erweichungsherde, im Sinus transversus ein erweichter Thrombus. Blut wurde dem Patienten wenige Stunden vor dem Exitus entnommen. Wegen dauernder Benommenheit des Patienten war die Aufnahme einer Anamnese nicht möglich. Daß neben der Sepsis noch eine Lues bestand, scheint mir nicht ausgeschlossen. Das Resultat der Ausflockungs- mit der Wassermannschen Reaktion zu kontrollieren, war wegen Mangel an Serum leider nicht möglich.

Fall 61 war wegen Leukoderma auf Lues verdächtig; Patient hatte ischiadische Beschwerden. Der Verdacht wurde durch die Untersuchung nicht bestätigt.

Fall 62 endlich war eine schwere Kachexie infolge malignen Tumors, der wahrscheinlich von der Milz ausging. Der Exitus trat wenige Tage nach der Blutuntersuchung ein. Der Fall wurde zur Kontrolle herangezogen wegen des Ausfalls der Reaktion 60.

Zu diesen Ergebnissen möchte ich bemerken, daß von den Präzipitationsreaktionen keine im Widerspruch mit der Wassermannschen Reaktion steht, wenn man von Fall 36 absieht, und daß bei manifester Lues keine Reaktion negativ ausgefallen ist. Wie schon erwähnt, zeigte die Wassermannsche Reaktion im Fall 36 drei verschiedene Resultate. Da betreffender Patient nach kurzer Zeit auf eigenen Wunsch aus dem Krankenhaus entlassen wurde, so war es leider nicht möglich, den weiteren Verlauf der Krankheit bezüglich eventueller luetischer Erscheinungen zu verfolgen.

Von den auf Lues verdächtigen Fällen reagierten zwei mit Natrium glykocholicum positiv, ohne daß durch Kontrolle mit der Wassermannschen Reaktion die Zuverlässigkeit der Untersuchung nachgewiesen wurde. Bei Fall 20 war Lues klinisch und anamnestisch nicht festzustellen. Der Umstand aber, daß die noch zu erwähnende Untersuchung eines Scharlachfalles (21), die an demselben Tage vorgenommen wurde, auch positiv ausfiel, läßt mich vermuten, daß vielleicht ein Versuchsfehler mit untergelaufen ist, durch welchen das widerspruchsvolle Resultat zu erklären wäre. Bezüglich des Ausfalls der Reaktion bei Fall 60 könnte man vielleicht eine Bestätigung der von Bauer und Meier vertretenen Anschauung finden, wonach schwer Kachektische auch eine positive Reaktion geben. Doch möchte ich gerade in diesem Fall eine luetische Infektion nicht für ausgeschlossen halten.

Unter den Kontrollen, Fällen, bei denen eine luetische

Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen war, reagierte nur der schon oben erwähnte Scharlachfall positiv. Wenn sich dieses Resultat auch nicht durch fehlerhafte Versuchsanordnung erklären sollte, so würde das doch nicht gegen die Methode an sich sprechen, da, wie nachgewiesen, auch die Wassermannsche Reaktion bei Scharlach häufig positiv ausfällt (nach Much und Eichelberg sogar in 40 % der Fälle).

Die geringe Anzahl von 62 Versuchen läßt natürlich noch keinen endgültigen Schluß auf die Brauchbarkeit der Methode zu, sie soll auch nur als Beitrag zu der umstrittenen Frage angesehen werden. Doch geht meiner Ansicht nach aus den Resultaten hervor, daß diese Ausflockungsreaktion mehr Aufmerksamkeit verdient, als ihr bisher zugewandt worden ist. Sie kann bis zu einer gewissen Grenze die Konkurrenz mit der Wassermannschen Reaktion bestehen, und ich möchte mich der Ansicht von Schwarzwald anschließen, wonach die Ausflockungsreaktion mit glykocholsaurem Natrium den Rang eines schätzenswerten Kriteriums einer luetischen Infektion einnimmt und sehr wohl zur Orientierung in allen suspekten Fällen dienen kann.

Zum Schluß möchte ich nicht verfehlen, Herrn Dr. Paul für die liebenswürdige Überlassung der Krankengeschichten sowie für die Zuführung geeigneten Materials meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Spezialdruckerei für Dissertationen, Robert Noske, Borna-Leipzig.

Literaturverzeichnis.

Bauer u. **Meier,** Wiener klinische Wochenschrift 1908 Nr. 51.

Elias, Neubauer, Porges, Salomon, Wiener klinische Wochenschrift 1908 Nr. 23.

Fritz u. **Kren,** Wiener klinische Wochenschrift 1908 Nr. 12.

Landsteiner, Müller, Pötzel, Wiener klinische Wochenschrift 1907 Nr. 50.

Marie u. **Levaditi,** Annales de l'Institut Pasteur 1907 Bd. 21.

Porges u. **Meier,** Berliner klinische Wochenschrift 1908 Nr. 15.

Rosenfeld u. **Tannhauser,** Deutsche medizinische Wochenschrift 1910 Nr. 4.

Sachs u. **Rondoni,** Zeitschrift für Immunitätsforschung 1908 Bd. 1 Heft 1.

Schwarzwald, Wiener klinische Wochenschrift 1909 Nr. 28.

Weil u. **Braun,** Wiener klinische Wochenschrift 1907 Nr. 49.

Lebenslauf.

Als Sohn des praktischen Arztes Sanitätsrat Dr. Augener wurde ich am 12. 2. 1885 zu Baruth (Mark) geboren. Nach Besuch der Stadtschule Baruth und 3jährigem Privatunterricht wurde ich 1897 in die Untertertia der Kgl. Landesschule Pforta aufgenommen, wo ich Ostern 1904 mein Abiturientenexamen bestand. Dem Studium der Medizin lag ich vier Semester in Marburg und ein Semester in Berlin ob, um am Anfang des Wintersemesters 1906 nach in Marburg bestandener ärztlicher Vorprüfung meine Studien in Würzburg fortzusetzen. Am 1. April 1907 trat ich in das Kgl. Bayer. Infanterie-Leib-Regiment zur Ableistung der ersten Hälfte meines Dienstjahres in München ein. Vom Wintersemester 1907/08 studierte ich in München weiter und legte im Sommer 1909 daselbst mein medizinisches Staatsexamen ab. Von Mitte Juli 1909 bis Dezember 1909 war ich in der Lungenheilstätte Kottbus, von Januar bis Mitte Juli 1910 am Städtischen Krankenhaus zu Brandenburg a. H. als Medizinalpraktikant beschäftigt.

Otto Augener.